



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift

(10) DE 199 16 460 A 1

(21) Aktenzeichen: 199 16 460.6
(22) Anmeldetag: 12. 4. 1999
(23) Offenlegungstag: 19. 10. 2000

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 401/04

C 07 D 403/04

C 07 D 235/18

A 61 K 31/415

// (C07D 401/04,
235:18,211:18)

DE 199 16 460 A 1

(71) Anmelder:

BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(72) Erfinder:

Lubisch, Wilfried, Dr., 69115 Heidelberg, DE; Kock, Michael, Dr., 67105 Schifferstadt, DE; Höger, Thomas, Dr., 68535 Edingen-Neckarhausen, DE

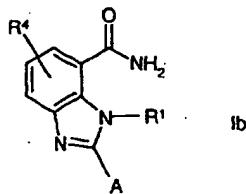
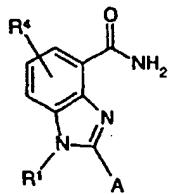
BEST AVAILABLE COPY

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Substituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

(55) Verbindungen der allgemeinen Formel Ia oder Ib

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei...



worin:

R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR⁵ (wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet) oder eine Gruppe NR⁸R⁹, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest R⁶ tragen kann, der unabhängig von R² dieselbe Bedeutung wie R² annehmen kann und

R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R⁴¹, COOR⁴¹ und Phenyl) tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R⁴¹ dieselben Bedeutungen wie R²¹ annehmen kann,

DE 199 16 460 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

5 Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261–1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M. S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356–358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1–69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

10 Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von patho-15 physiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw. Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679–683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von einer Reihe von Krankheiten darstellen.

20 Das Enzym RARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303).

25 Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Cervicalkarzinom.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 1995, 17, 265–271).

30 Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. Infammation 1996, 20, 203–215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 1995, 15, 171–172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 3867–3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 342, 67–76).

35 Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden. Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Modell für den Kreislaufschok (S. Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. 1997, 121, 1065–1074).

40 Außerdem ist PARP bei Diabetes mellitus involviert (V. Burkhardt et al., Nature Medicine, 1999, 5314–19). Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden.

Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazol-4-amiden, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J. Med. Chem. 1990, 33, 814–819 aufgeführt. In WO 97/04 771 sind Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF₃, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschriebenen Derivate den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

45 Benzimidazole, die in 2-Stellung ein Piperidin-Ring tragen, sind ebenfalls bereits beschrieben worden. So sind in J. Het. Chem. 1987, 24, 31 Derivate als Antihistaminika hergestellt worden. In J. Het. Chem. 1995, 32, 707 und J. Het. Chem. 1989, 26, 541 sind analoge Verbindungen mit der gleichen Verwendung beschrieben worden. In EP 818454 sind 2-Piperidinylbenzimidazole als Antihistaminika und in WO 9736554 als Mittel gegen Hepatitis erwähnt. Ebenfalls in CA 80, 146143, Fr. 2103639 und in Khim. Geterotskl. Soedin 1974, 1, 104, sind Derivate aufgeführt.

50 Allerdings ist die Bedeutung von Substituenten am Phenylaromataten im Benzimidazolfragment nicht untersucht worden. Des weiteren sind solche Benzimidazole, die einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus, insbesondere einen Piperidin-Ring in 2-Stellung tragen, bisher nicht als PARP-Inhibitoren beschrieben worden.

In der vorliegenden Anmeldung wird nun der überraschende Befund beschrieben, daß, wenn man ein Carbonsäureamid-Rest am Benzimidazol-Aromaten einführt, Benzimidazole erhält, die neuartige und gut wirksame PARP-Inhibitoren darstellen, sofern sie in 2-Stellung mit einem gesättigten Heterozyklus substituiert sind.

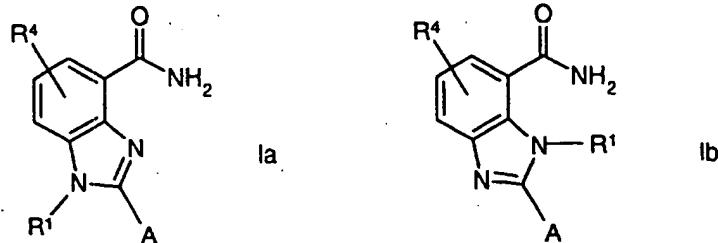
55 In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angennähernden pH-Werten (z. B. pH-Werten von 5–8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04 771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

60 Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring einen Piperidin-Ring tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen und die durch den Einbau des aliphatischen Amin-Restes eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen, das dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen und somit die Herstellung einer Infusions-

lösung ermöglicht.

In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen. Wird von Verbindungen der Formel I gesprochen, werden darunter die Verbindungen der Formel Ia und Ib verstanden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I:



worin

R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR⁵ (wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet) oder eine Gruppe NR⁸R⁹, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest R⁶ tragen kann, der unabhängig von R² dieselben Bedeutung wie R² annehmen kann und R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R⁴¹, COOR⁴¹ und Phenyl) tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R⁴¹ dieselben Bedeutungen wie R²¹ annehmen kann,

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R² und R³ substituiert ist, wobei

R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R²¹, COOR²¹ und Phenyl bedeuten kann, wobei R²¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, Phen-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl und Phenyl bedeuten kann, und der jeweilige Phenylring seinesseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Ph, SO₂NH, NSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NSO₂Ph und CF₃, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R²², COOR²² (mit R²² gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, Phen-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R³ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiertes C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Ph, SO₂NH, NSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NSO₂Ph und CF₃, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R³¹, COOR³¹ und Phenyl tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R³¹ die selbe Bedeutung wie R²¹ annehmen kann,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R² Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R⁴ Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R³ an den Stickstoff von A gebunden ist.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeuten.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹, R² und R⁴ Wasserstoff und A Piperidin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist, sind und R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeuten und in 1-Stellung am Piperidin-Ring gebunden ist.

Die jeweiligen Bedeutungen von R⁵ bis R¹⁰ sind in den Resten R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander.

Die bevorzugte Bedeutung von NR⁸R⁹ als zyklisches Amin sind Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin und Homopiperazin.

Bevorzugerweise kann bei Piperazin und Homopiperazin der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R⁷ und Phenyl tragen.

Die bevorzugte Bedeutung von A ist Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A Piperazin oder Piperidin bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhal-

ten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Die gesättigten oder einfach ungesättigten Zyklen A können als cis-Isomere, trans-Isomere oder deren Gemische vorliegen.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224–285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonaure, Essigsäure,

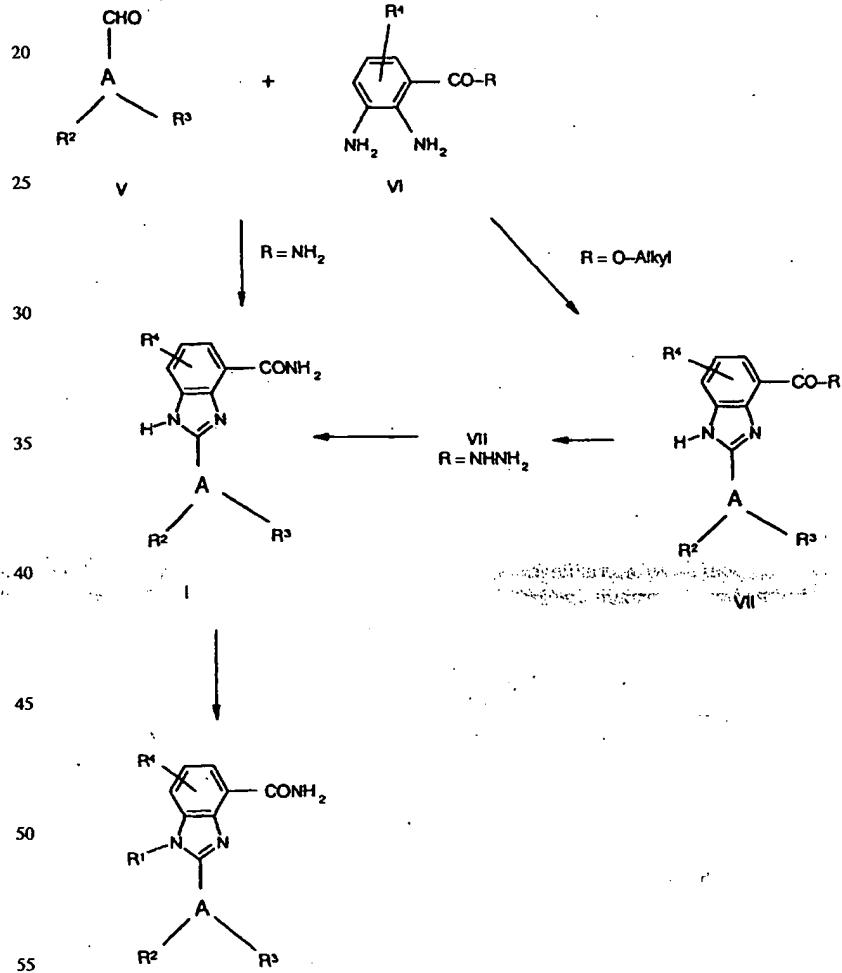
10 Ameisensäure, Malcinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.

Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

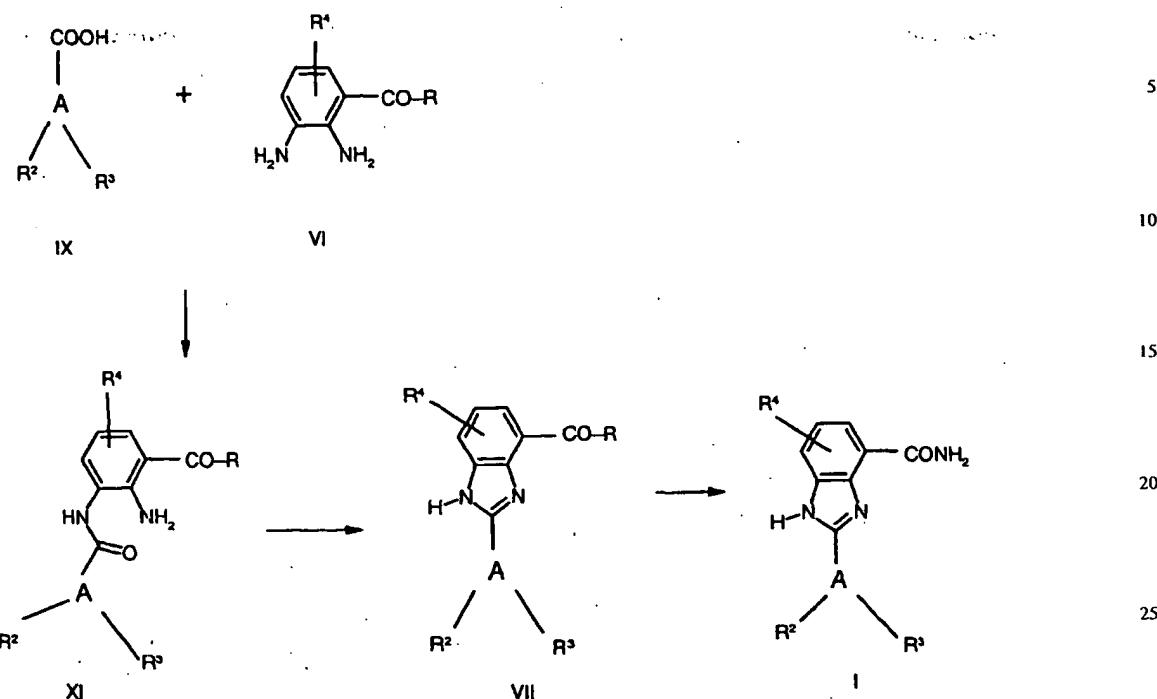
Die Herstellung der erfundungsgemäßen Benzimidazole I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheseschema 1 skizziert wurde.

Syntheseschema 1



Durch Kondensation des Aldehyds V mit Phenylendiaminen VI erhält man das Benzimidazol I bzw. VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

Syntheseschema 2



Wenn in dem Benzimidazol VII $\text{R} = \text{NH}_2$ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfundungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls $\text{R} = \text{O-Alkyl}$ ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester VII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C, umsetzen, wobei ein Hydrazid VII ($\text{R} = \text{NHNH}_2$) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

Eine Einführung des Restes R^1 am Benzimidazol-Rest in I ($\text{R}^1 = \text{H}$) gelingt unter üblichen Alkylierungsbedingungen. Dabei werden Benzimidazole I mit $\text{R}^1 - \text{L}$, wobei L eine Abgangsgruppe darstellt, unter Benutzung einer Base bei 25 bis 150°C gearbeitet, vornehmlich aber bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 130°C, alkyliert, wobei das neue Produkt I mit $\text{R}^1 \neq \text{Wasserstoff}$ entsteht. Dabei wird in Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Alkohole, z. B. Ethanol, Ketonen, z. B. Methylketon, Aceton, aliphatischen Ethern, z. B. Tetrahydrofuran, und Kohlenwasserstoffen, z. B. Toluol, gearbeitet, wobei man auch Gemische einsetzen kann. Als Base können zum Beispiel Alkoholate, z. B. Natriummethanolat und Kalium-tert.-butanolat, Karbonate, z. B. Kaliumkarbonat, Hydride, z. B. Natriumhydrid, und Hydroxide, z. B. Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, eingesetzt werden. Zudem kann man auch verschiedene Kronenether wie 18-crown-6 in katalytischen Mengen zugeben. Weiterhin kann man unter Phasentransferbedingungen arbeiten (Methoden siehe R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, S. 445f.). Als Abgangsgruppe L kann man Halogenide, z. B. Brom, Chlor und Jod, oder auch zum Beispiel Tolysate oder Mesylate einsetzen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

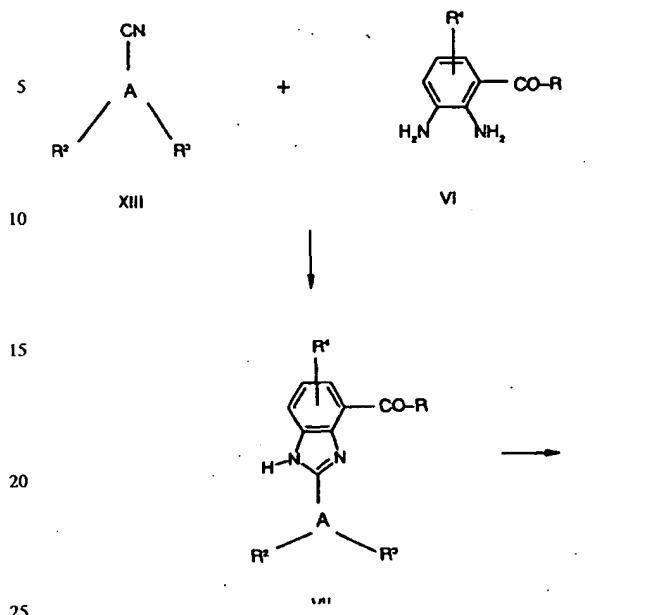
50

55

60

65

Syntheseschema 3



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Aldchyden V kann man auch Benzoësäuren wie IX (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIII (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde V. Ausgehend von IX erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoësäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017, beschrieben sind.

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Benzimidazole I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzimidazole I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i-Wert ermittelt wurde. Die Benzimidazole I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieses Enzyms verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien eingesetzt werden.

Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Demenz, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialem Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzimidazole I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z. B. rheumatischer Arthritis dienen.

Die erfundungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise

DE 199 16 460 A 1

0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfundungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polycetylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind folgende Verbindungen besonders bevorzugt und können gemäß den genannten Herstellungsvorschriften synthetisiert werden:

1. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2. 2-(N-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
4. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
5. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
6. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
7. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
8. 2-(N-(2(4-Fluorophenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
9. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
10. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
11. 2-(N-(2(4-Iodphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
12. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
13. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
14. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
16. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
17. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
18. 2-(N-(2(4-(N,N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
19. 2-(N-(2(4-(Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20. 2-(N-(2(4-(N-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
21. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
22. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
23. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
24. 2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
26. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
27. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
28. 2-(N-Benzyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
29. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2-Pyrrolidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
32. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
33. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
34. 2-(N-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35. 2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
36. 2-(N-iso-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
37. 2-(N-Cyclohexyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
39. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
41. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
42. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
43. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
44. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
46. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

47. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 48. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 49. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 50. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 51. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 52. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 53. 2-Pyrrolidin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 54. 2-Piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 55. 2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 56. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 57. 2-(N-Methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 58. 2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 59. 2-(N-iso-Propyl-piprazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 60. 2-(N-Cyclohexyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 61. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 62. 2-(N-Benzyl-piprazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 63. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 64. 2-(N-(2(4-Fluorophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 65. 2-(N-(2(4-Chlorophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 66. 2-(N-(2(4-Bromophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 67. 2-(N-(2(4-Iodophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 68. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 69. 2-(N-(2(4-Cyanophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 70. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 71. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 72. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 73. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 74. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 75. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 76. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 77. 2-(N-(2(4-Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 78. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 79. 2-Homopiperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 80. 2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 81. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 82. 2-(N-Methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 83. 2-(N-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 84. 2-(N-iso-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 85. 2-(N-Cyclohexyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 86. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 87. 2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 88. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 89. 2-(N-(2(4-Fluorophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 90. 2-(N-(2(4-Chlorophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 91. 2-(N-(2(4-Bromophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 92. 2-(N-(2(4-Iodophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 93. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 94. 2-(N-(2(4-Cyanophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 95. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 96. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 97. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 98. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 99. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 100. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 101. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 102. 2-(N-(2(4-Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 103. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 104. 1-Methyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 105. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 106. 1-Methyl-2-(N-methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 107. 1-Methyl-2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 108. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 109. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 110. 2-(N-(2(4-Chlorophenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
 111. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 112. 1-Methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 113. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 114. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid

DE 199 16 460 A 1

115. 1-Methyl-2-(N-methyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 116. 1-Methyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 117. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 118. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 119. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 120. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
 121. 1-Methyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 122. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-2-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 123. 1-Methyl-2-piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 124. 2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 125. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 126. 1-Methyl-2-(N-methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 127. 1-Methyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 128. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 129. 2-(N-Benzyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 130. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 131. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
 132. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 133. 2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 134. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
 135. 1-Methyl-2-(N-methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 136. 1-Methyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 137. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 138. 2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 139. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 140. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazol-4-carbonsäureamid
 141. 1-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 142. 2-(Piperidin-4-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 143. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid.
 144. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 145. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 146. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 147. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 148. 2-(Piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 149. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 150. 1-Ethyl-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 151. 2-(Piperidin-3-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 152. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 153. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 154. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 155. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 156. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 157. 2-(Piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 158. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 159. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 160. 1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 161. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 162. 1-(2-(Armino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 163. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 164. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 165. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 166. 2-(Pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 167. 1-(2-(Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 168. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 169. 1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 170. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 171. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 172. 1-(2-(Armino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 173. 1-(2-(NN-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 174. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 175. 2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 176. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 177. 1-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 178. 1-iso-Propyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 179. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 180. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 181. 1-(2-(Annino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 182. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

DE 199 16 460 A 1

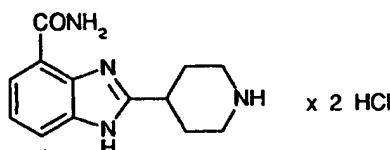
183. 2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 184. 2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 185. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 186. 1-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 187. 1-iso-Propyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 188. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 189. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 190. 1-(2-(phenoxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 191. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 192. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 193. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 194. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 195. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 196. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 197. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 198. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 199. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 200. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 201. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 202. 2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 203. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 204. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 205. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 206. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 207. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 208. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 209. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 210. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 211. 2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 212. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 213. 1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 214. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 215. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 216. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 217. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 218. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 219. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 220. 2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 221. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 222. 1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 223. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 224. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid.
 225. 1-(2-(Meahoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 226. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 227. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 228. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 229. 2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(N-propyl-pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 230. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 231. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 232. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 233. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 234. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 235. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 236. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 237. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 238. 2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 239. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 240. 1-Ethyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 241. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 242. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 243. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 244. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 245. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 246. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 247. 2-(N-propyl-Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 248. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 249. 6-Chlor-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 250. 6-Chlor-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

DE 199 16 460 A 1

251.6-Chlor-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
252.6-Chlor-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
253.6-Chlor-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
254.6-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	5
255.6-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
256.6-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
257.6-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
258.6-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
259.6-Amino-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	10
260.6-Amino-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
261.6-Amino-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
262.6-Amino-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
263.6-Amino-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
264.2-(Piperidin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	15
265.2-(Piperidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
266.2-(Pyrrolidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
267.2-(Piperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	268.2-(Homopiperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
269.2-(3-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
270.2-(3-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	20
271.2-(2-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
272.2-(3-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
273.2-(4-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
274.2-(2-Hydroxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	25
275.2-(2-Ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
276.2-(2-Cyclohexyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
277.2-(2-Benzyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	
278.2-(2-Phenoxy carbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid	

Beispiel 1

30



35

a) N(2-Amino-3-ethoxycarbonyl)-1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-carbonsäureanilid

40

5,5 g (24 mMol) 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure und 4,3 g (24 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäure-
thylester wurden mit 6,0 g (60 mMol) Triethylamin und 3,2 g (24 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol in 100 ml wasserfreiem
Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C wurden anschließend 4,6 g (24 mMol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid
zugegeben und alles für 1 h gerührt. Danach wurde noch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch
wurde im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung
verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit 5%iger wäßriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum
eingeengt. Man erhielt 8,4 g des Produktes.

45

b) 2-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

50

8,1 g der Zwischenverbindung 1a wurden in 100 ml konzentrierter Essigsäure für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht.
Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend im
Vakuum eingeengt. Man erhielt 4,6 g des Produktes.

55

c) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureethylester $\times 2 \text{ HCl}$

60

3,7 g (9,9 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 50 ml 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gegeben
und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit viel Ether verdünnt und der entstandene
Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

d) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

65

2,7 g (7,8 mMol) der Zwischenverbindung 1c und 2,7 g (54 mMol) Hydrazin wurden in 30 ml n-Butanol für 15 h unter
Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester
und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Va-

DE 199 16 460 A 1

uum eingeengt. Man erhielt 0,9 g des Produktes.

c) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

- 5 Zu 0,8 g (3,1 mMol) der Zwischenverbindung 1d in 20 ml Dimethylformamid wurden ca. 2,4 g Raney-Nickel in 20 ml Wasser gegeben und alles für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen und ein Rohprodukt durch Zugabe von Ether gefällt. Der Niederschlag wurde in Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 0,52 g des Produktes.
10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 1,8\text{--}2,3$ (4H), 2,8–3,5 (5H), 7,2 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 8,5 (breit) und 9,2 (breit) ppm.

Beispiel 2

2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 15 Das Beispiel wurde analog dem Beispiel 1 hergestellt.
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 1,7$ (1H), 1,9–2,2(4H), 2,75(1H), 3,8(1H), 7,2(1H), 7,6(1H), 7,8(1H) und 9,3(breit)ppm.

Beispiel 3

2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

- 25 3,3 g (19,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoësäuremethylester wurden in 100 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus 4,0 g (25,8 mMol) N-Acetyl-piperidin-4-aldehyd in 100 ml Methanol zugetropft. Alles wurde für ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 5,2 g (25,8 mMol) Kupfer-II-Azetat, das in 100 ml Wasser gelöst wurde, zugetropft und alles für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gab man vorsichtig 25 ml konzentrierte Salzsäure zu und erwärmte erneut alles auf Rückfluß. Jetzt wurden 7,15 g (29,8 mMol) Natriumsulfid Nonahydrat, gelöst in 100 ml Wasser, hinzugeropft und alles für weitere 10 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Wasser dispergiert und filtriert. Das Filtrat wurde mit wässriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4,5 g des Produktes.

b) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuredihydrazid

- 40 4,3 g (14,9 mMol) des Zwischenproduktes 3a wurden mit 3,7 g (74,3 mMol) Hydrazin Hydrat in 100 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt, wobei man ein Rohrprodukt erhielt, das direkt im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt wurde.

c) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 45 Zu einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 50 ml Wasser wurden 5 g Raney-Nickel gegeben. Bei Raumtemperatur wurden anschließend der Rückstand aus dem Reaktionsschritt 3b, gelöst mit Wasser, vorsichtig zugetropft, so daß die beobachtete Gasentwicklung kontrolliert werden kann. Danach wurde alles für 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in wenig Methylchlorid aufgenommen und durch vorsichtige Zugabe von Ether wurde das Produkt ausgefällt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

50 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 1,8\text{--}2,3$ (4H), 2,8–3,5(5H), 7,2(1H), 7,7(1H), 7,8(1H), 8,5(breit) und 9,2(Breit)ppm.

Beispiel 4

2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 55 0,25 g (1 mMol) des Produktes aus Beispiel 2, 59 mg (1 mMol) n-Propanal und 125 μL (2 mMol) Essigsäure wurden in 25 ml Ethanol gelöst. Danach wurden bei Raumtemperatur 64 mg (1 mMol) Natriumcyanaborhydrid zugefügt und alles für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und wässriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/Methanol = 4/1 gereinigt, wobei man 0,07 g des Produktes erhielt.
60 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 0,9$ (3H), 1,5(2H), 1,9(2H), 2,3(2H), 2,9(2H), 3,3(1H), 7,25(1H), 7,6(1H), 7,8(1H), 9,3(1H) und 12,8(1H)ppm.

65

DE 199 16 460 A 1

Beispiel 5

2-Piperidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

1,3 g (3,8 mMol) des Produktes aus Beispiel 6 wurden in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 50 ml isopropanolische Hydrochlorid-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man 1,1 g des Produktes erhielt.

⁵
¹H-NMR (D_6 -DMSO). δ = 1.95–2.3(3H), 2.45(1H), 3.2(1H), 3.5(1H), 3.9(1H), 7.6(1H) und 7.95(2H)ppm.

Beispiel 6

2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-Amino-3(N(O-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)amidobenzoësäureethylester

4 g (17,4 mMol) N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure und 4,8 ml (34,9 mMol) Triethylamin wurden in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei -10°C wurden anschließend 1,7 ml (17,4 mMol) Chlorameisensäureethylester, gelöst in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zugetropft. Alles wurde noch für 1 h bei 0°C gerührt. Danach wurden wieder bei -10°C 2,9 g (17,4 mMol) 2,3-Diaminobenzoësäuremethylester zugefügt und alles für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde noch mit wässriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5,5 g des Produktes.

b) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

5,4 g (14,3 mMol) des Produktes aus 6a wurden in 100 ml Essigsäure für 75 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/Heptan = 1/1 gereinigt. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

c) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,3 g (6,4 mMol) des Produktes aus 6b wurden mit 1,6 g (32 mMol) Hydrazin Hydrat in 20 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, wobei ein Niederschlag anfällt, der abgesaugt und getrocknet wurde. Man erhielt 1,6 g des Produktes.

d) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

1,6 g des Produktes aus 6c wurden analog der Vorschrift aus 3c umgesetzt. Man erhielt 1,3 g des Produktes.

¹H-NMR (D_6 -DMSO). δ = 1.4(1H), 1.5(1H), 2.9(1H), 3.1(1H), 3.9(1H), 4.2(1H), 7.3(1H), 7.7(1H), 7.8(1H), 9.1(breit) und ca. 13 (breit)ppm.

Beispiel A

Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

Eine 96 well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO₃; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05% Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT), 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/ml), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H₂O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H₂O), 28 µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s. o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper durchgeführt. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörper "10H" (Biomol SA-276) verwendet.

Die Antikörper wurden in einer 1 : 5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0,05% Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1 : 10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagens (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Lab-instruments, Österreich. Aus den Inhibitionskurven bei verschiedenen Substratkonzentrationen kann man auf übliche Weise den K_i bestimmen.

Beispiel B

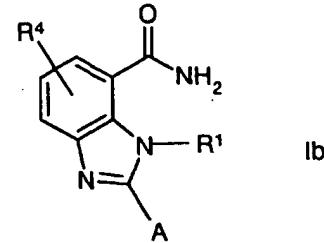
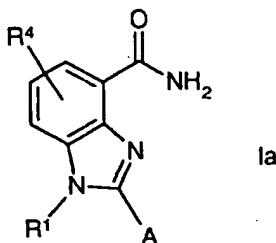
Bestimmung des Wasserlöslichkeit

- 5 Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH 5 bis 6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Falls die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid $\leq 1\%$), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Das erfundungsgemäße Beispiel 1 zeigte hier eine Löslichkeit > 0,5% aufweist.

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia oder Ib



25 worin

R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR⁵ (wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet) oder eine Gruppe NR⁸R⁹, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest R⁶ tragen kann, der unabhängig von R² dieselben Bedeutung wie R² annehmen kann und

30 R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R⁴¹, COOR⁴¹ und Phenyl) tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R⁴¹ dieselben Bedeutungen wie R²¹ annehmen kann,

35 A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R² und R³ substituiert ist, wobei

40 R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R²¹, COOR²¹ und Phenyl bedeuten kann, wobei R²¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, Phen-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl und Phenyl bedeuten kann, und der jeweilige Phenylring seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, COOR¹⁰, SO₂C₁-C₄-Alkyl, SO₂Ph, SO₂NH, NSO₂C₁-C₄-Alkyl, NSO₂Ph und CF₃, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R²², COOR²² (mit R²² gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, Phen-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

50 R³ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiertes C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 den folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, COOR¹⁰, SO₂C₁-C₄-Alkyl, SO₂Ph, SO₂NH, NSO₂C₁-C₄-Alkyl, NSO₂Ph und CF₃, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R³¹, COOR³¹ und Phenyl tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R³¹ die selbe Bedeutung wie R²¹ annehmen kann,

55 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R¹, R² und R⁴ Wasserstoff darstellen und A Piperdin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin ist und R³ an den Stickstoff von A gebunden ist.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei A Piperdin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist und R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl und Phenylethyl sein kann und in 1-Stellung am Piperidin-Ring steht, bedeuten.

4. Arzneimittel enthaltend neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitt-

DE 199 16 460 A 1

- teln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen. 5
7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialem Ischämien.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen. 20
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien. 25
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung. 30
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis. 35
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

40
45
50
55
60
65

- Leerseite -